

L79 ANSWER 18 OF 31 WPIDS (C) 2003 THOMSON DERTWENT  
ACCESSION NUMBER: 1997-389337 [36] WPIDS Full-text  
DOC. NO. CPI: C1997-125079  
TITLE: External composition for treating dermatological  
diseases  
- contains astringent, vitamin-E and  
squalane, and/or squalene..  
DERWENT CLASS: B05 D21 E19  
PATENT ASSIGNEE(S): (SEKI) SEKISUI CHEM IND CO LTD  
COUNTRY COUNT: 1  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG
JP--09169638	A	19970630 (199736)*			10

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
JP--09169638	A	1996JP-0033917	19960221

PRIORITY APPLN. INFO: 1995JP-0270088 19951018

AB JP 09169638 A UPAB: 19970909

External composition for treating dermatological diseases contains (preferably 0.9-50 weight%) astringent, (preferably 0.1-99 weight%) vitamin E and (0.1-99 weight%) squalane and/or squalene, (optionally with one or more percutaneous absorption accelerators selected from N-acrylsarcosine (salt), higher fatty acid ester prepared from 10-18C higher fatty acid and 1-20C alcohol, 2-10C dicarboxylic acid (salt), hydroxy-carboxylic acid ester prepared from 3-6C hydroxy-carboxylic acid and 1-20C alcohol, and fatty acid ethanolamide.

The astringent is preferably tannic acid, zinc oxide or potassium aluminium sulphate (alum).

USE - The composition is used for treating dermatological diseases e.g. atopic dermatitis, contact dermatitis, seborrhoeic dermatitis, Vidal's lichenoid eczema, nummular eczema, housewives eczema, solar dermatitis, sting, skin itching, prurigo, drug eruption, toxicoderma, psoriasis, parapsoriasis, palmoplantar pustule, lichen planus, lichen nitidus, pityriasis rubra pilaris, pityriasis rosea, erythema, erythroderma, discoid lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, pemphigus, parapemphigus, dermatitis herpetiformis, alopecia areata, depilation, leucoderma vulgaris, Boeck's sarcoid, amyloidosis cutis, keloid, bedsore, skin ulcer, hypertrophic cicatrix, skin chaps, skin rash, prickly heat, sore, chilblain and diaper rash.

ADVANTAGE - The composition has high curing effect to intractable skin diseases with reduced adverse effect, compared with the conventional corticoid compositions. The addition of percutaneous absorption accelerator enhances rapid permeation of the active ingredients and enhances curing effect.

Dwg.0/0

**Bibliographic Fields****Document Identity**

(19)【発行国】	(19) [Publication Office]
日本国特許庁(JP)	Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】	(12) [Kind of Document]
公開特許公報(A)	Unexamined Patent Publication (A)
(11)【公開番号】	(11) [Publication Number of Unexamined Application]
特開平9-169638	Japan Unexamined Patent Publication Hei 9 - 169638
(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成9年(1997)6月30日	1997 (1997) June 30 days

**Public Availability**

(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成9年(1997)6月30日	1997 (1997) June 30 days

**Technical**

(54)【発明の名称】	(54) [Title of Invention]
皮膚疾患治療用外用剤	EXTERNAL PREPARATION FOR DERMATITIS REMEDY
(51)【国際特許分類第6版】	(51) [International Patent Classification, 6th Edition]
A61K 31/01	A61K 31/01
9/00	9/00
31/35 AGZ	31/35 AGZ
31/355 ADA	31/355 ADA
47/12	47/12
47/14	47/14
47/16	47/16
//(A61K 31/355	A61K 31/355 /
31:01	31: 01
31:35)	31: 35)
【FI】	[FI]
A61K 31/01	A61K 31/01
9/00 V	9/00 V
31/35 AGZ	31/35 AGZ
31/355 ADA	31/355 ADA
47/12 E	47/12 E
47/14 E	47/14 E

47/16 E

47/16 E

【請求項の数】

[Number of Claims]

3

3

【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

10

10

**Filing**

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平8-33917

Japan Patent Application Hei 8 - 33917

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成8年(1996)2月21日

1996 (1996) February 21 day

**Foreign Priority**

(31)【優先権主張番号】

(31) [Priority Application Number]

特願平7-270088

Japan Patent Application Hei 7 - 270088

(32)【優先日】

(32) [Priority Date]

平7(1995)10月18日

Flat 7 (1995) October 18 days

(33)【優先権主張国】

(33) [Priority Country]

日本(JP)

Japan (JP)

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000002174

000002174

【氏名又は名称】

[Name]

積水化学工業株式会社

SEKISUI CHEMICAL CO. LTD. (DB 69-053-6024 )

【住所又は居所】

[Address]

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

Osaka Prefecture Osaka City Kita-ku Nishi Tenma 2-4-4

**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

清水 達丈

clean water height

【住所又は居所】

[Address]

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業  
株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

堀口 智子

【住所又は居所】

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業  
株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

栗山 澄

【住所又は居所】

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業  
株式会社内

### Abstract

(57)【要約】

【課題】

副作用が少なく有効性の高い皮膚疾患治療用  
外用剤を提供する。

【解決手段】

収斂剤(例、タンニン酸、酸化亜鉛)、ビタミン  
E(例、ビタミンE酢酸エステル)並びにスクワラン  
及び/又はスクワレンを含有することを特徴とする  
皮膚疾患治療用外用剤。

上記薬物に加えて、さらに、特定の経皮吸収促  
進剤(例、ミリスチン酸イソプロピル、N-ラウロイ  
ルサルコシン、フマル酸、乳酸セチル)を含有する  
皮膚疾患治療用外用剤。

剤型としては、軟膏剤、リニメント剤等。

基剤としては、ハイドロカーボンゲル軟膏、白色  
ワセリン、オリーブ油等。

### Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

収斂剤、ビタミン E 並びにスクワラン及び/又は  
スクワレンを含有することを特徴とする皮膚疾  
患治療用外用剤。

Inside of Osaka Prefecture Mishima-gun Shimamoto-cho  
Momoyama 2 - 1 Sekisui Chemical Co. Ltd. (DB  
69-053-6024 )

(72) [Inventor]

[Name]

Horiguchi Tomoko

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Mishima-gun Shimamoto-cho  
Momoyama 2 - 1 Sekisui Chemical Co. Ltd. (DB  
69-053-6024 )

(72) [Inventor]

[Name]

Kuri crest being clear

[Address]

Inside of Osaka Prefecture Mishima-gun Shimamoto-cho  
Momoyama 2 - 1 Sekisui Chemical Co. Ltd. (DB  
69-053-6024 )

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

side effect to be little offers external preparation for dermititis  
remedy where the effectiveness is high.

[Means to Solve the Problems]

stringent (Example and tannic acid, zinc oxide), vitamin E  
(Example and vitamin E acetic acid ester) and squalane  
and/or squalene is contained external preparation. for  
dermititis remedy which is made feature

In addition to above-mentioned drug, furthermore, external  
preparation. for dermititis remedy which contains specific  
transdermal accelerator (Example and isopropyl myristate,  
N- lauroyl sarcosine, fumaric acid, cetyl lactate )

As agent form, ointment, liniment etc.

As base, hydrocarbon gel ointment, white vaseline, olive  
oil etc.

[Claim(s)]

[Claim 1]

stringent, vitamin E and squalane and/or squalene are  
contained external preparation. for dermititis remedy which  
is made feature

## 【請求項 2】

収斂剤の含有量が 0.9~50 重量%、ビタミン E の含有量が 0.1~99 重量%並びにスクワラン及び/又はスクワレンの含有量が 0.1~99 重量%であることを特徴とする請求項 1 記載の皮膚疾患治療用外用剤。

## 【請求項 3】

さらに、N-アシルサルコシン(塩)、炭素数 10~18 の高級脂肪酸と炭素数 1~20 のアルコールとの反応生成物である高級脂肪酸エステル、炭素数 2~10 のジカルボン酸(塩)、炭素数 3~6 のヒドロキシカルボン酸と炭素数 1~20 のアルコールとの反応生成物であるヒドロキシカルボン酸エステル、及び脂肪酸エタノールアミドからなる群より選ばれる一種以上の経皮吸収促進剤を含有することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の皮膚疾患治療用外用剤。

## Specification

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚疾患治療用外用剤に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

従来より、皮膚疾患の治療、特にアトピー性皮膚炎や接触性皮膚炎等の難治性皮膚疾患の治療に、副腎皮質ホルモンを含有する外用剤が広く用いられており、その薬理効果が高いことが知られている。

## 【0003】

しかしながら副腎皮質ホルモン外用剤は、その適用部位に対し、易感染性の亢進、皮膚の菲薄化、血管壁の脆弱化、毛胞脂腺系の異常活性化といった副作用を惹起する恐れがある上に、経皮吸収された薬剤が全身性の副作用を起こす可能性があり、その使用量には細心の注意が必要とされる。

このため日本薬局方においては、例えば、代表的な副腎皮質ホルモン剤であるデキサメタゾン及びプレドニゾロンに対して、その使用濃度の上限が 0.1 重量%程度に制限されている。

## [Claim 2]

content of astringent content of 0.9 - 50 weight%、vitamin E 0.1 - 99 weight% and content of squalane and/or squalene is 0.1 - 99 weight% and external preparation。for dermatitis remedy which is stated in Claim 1 which is made feature

## [Claim 3]

Furthermore, N- acyl sarcosine (salt ), dicarboxylic acid of higher fatty acid ester、carbon number 2~10 which is a reaction product of higher aliphatic acid of carbon number 10~18 and alcohol of carbon number 1~20 (salt ), transdermal accelerator of one kind or more which is chosen is contained from groupwhich consists of hydroxycarboxylic acid ester、and aliphatic acid ethanamide which are a reaction product of the hydroxycarboxylic acid of carbon number 3~6 and alcohol of carbon number 1~20 external preparation。for dermatitis remedy which is stated in Claim 1 or 2 which is made feature

## [Description of the Invention]

## [0001]

## [Technological Field of Invention]

this invention regards external preparation for dermatitis remedy.

## [0002]

## [Prior Art]

From until recently, external preparation which contains adenocorticotropic hormone is widely usedby treatment, especially endogenous eczema of dermatitis and treatment of contact dermatitis or other refractory dermatitis,pharmacological effect is high, it is known .

## [0003]

But adenocorticotropic hormone external preparation in addition to being a possibility of causing side effect such as 菲 thin conversion of accentuation、skin of divination contagious and abnormality activation of brittleness, wool placenta fat gland system of blood vessel wall vis-a-vis application site, is a possibility where drug which the transdermal is done causes side effect of systemic, prudent note is needed in amount used .

Because of this upper limit of used concentration is restricted to 0.1 weight% extent vis-a-vis dexamethasone and prednisolone which are a for example representative adenocorticotropic hormone regarding the Pharmacopoeia Japonica.

## 【0004】

一方、副作用の少ない皮膚疾患治療用外用剤としては、収斂剤からなる外用剤があるが、上述のような難治性皮膚疾患に対しては副腎皮質ホルモンを含むものに比べるとその効果は極めて弱い。

## 【0005】

さらに、特開平 6-247852 号公報にビタミン E1~30 重量%及びスクワレン 1~30 重量%を含有する皮膚疾患治療用外用剤が開示されている。

このビタミン E 及びスクワレンを含有する皮膚疾患治療用外用剤は、前記副腎皮質ホルモン剤に見られるような副作用を伴うことなく広く皮膚疾患に適用し得ることが知られている。

しかしながら、より高い臨床効果を得るために更に強い作用を有することが望まれる。

## 【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記問題点を解決するものであり、その目的は、副作用が少なく有効性の高い皮膚疾患治療用外用剤を提供することである。

## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

本発明の請求項 1 記載の皮膚疾患治療用外用剤(以下、本発明 1 という)は、収斂剤、ビタミン E 並びにスクワラン及び/又はスクワレンを含有する。

## 【0008】

本発明の請求項 2 記載の皮膚疾患治療用外用剤(以下、本発明 2 という)は、収斂剤の含有量が 0.9~50 重量%、ビタミン E の含有量が 0.1~99 重量%並びにスクワラン及び/又はスクワレンの含有量が 0.1~99 重量%である請求項 1 記載の皮膚疾患治療用外用剤である。

## 【0009】

上記収斂剤とは、皮膚疾患治療用外用剤として用いられているタンニン酸、酸化亜鉛、硫酸アルミニウムカリウム(ミョウバン)等が挙げられる。

## 【0010】

外用剤中の収斂剤の含有量は、少なくなると皮膚疾患の治療効果が十分でなくなり、多くなると

## [0004]

On one hand, there is a external preparation which consists of astringent as external preparation for dermatitis remedy where side effect is little, but when you compare to those which include adenocorticotropic hormone vis-a-vis refractory dermatitis an above-mentioned way effect quite is weak.

## [0005]

Furthermore, external preparation for dermatitis remedy which contains vitamin E 1~30 weight% and squalene 1~30 weight% in Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-247852 disclosure is disclosed.

This vitamin E and external preparation for dermatitis remedy which contains squalene, it can apply to dermatitis widely, without accompanying kind of side effect which is seen in aforementioned adenocorticotropic hormone it is known.

But, to obtain, in order a higher clinical effect, furthermore it possesses strong action, it is desired.

## [0006]

## [Problems to be Solved by the Invention]

this invention being something which solves above-mentioned problem, the objective, side effect to be little is to offer external preparation for dermatitis remedy where effectiveness is high.

## [0007]

## [Means to Solve the Problems]

external preparation (Below, you call this invention 1) for dermatitis remedy which is stated in Claim 1 of this invention contains astringent, vitamin E and squalane and/or squalene.

## [0008]

As for external preparation (Below, you call this invention 2) for dermatitis remedy which is stated in Claim 2 of this invention, content of astringent content of 0.9 - 50 weight%, vitamin E is the external preparation for dermatitis remedy which is stated in Claim 1 where 0.1 - 99 weight% and content of squalane and/or squalene are 0.1 - 99 weight%.

## [0009]

Above-mentioned astringent, you can list tannic acid, zinc oxide, potassium aluminum sulfate (alum) etc which is used as external preparation for dermatitis remedy.

## [0010]

When content of astringent in external preparation, when it decreases, remedial effect of dermatitis becomes not to be a

治療効果が高まるが副作用が発現し易くなるので、0.9~50 重量%が好ましい。

個々の収斂剤について好ましい含有量は、タンニン酸が 2 重量%、酸化亜鉛が 10~20 重量%、硫酸アルミニウムカリウムが 1~5 重量%程度である。

#### 【0011】

上記ビタミン E とは、トコフェロール(ビタミン E)及びその誘導体をいい、日本薬局方に収載されているものとしては、例えば、dl- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸トコフェロール(ビタミン E 酢酸エステル)、コハク酸トコフェロール(ビタミン E コハク酸エステル)等が挙げられる。

日本薬局方収載外のものとしては、例えば、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール(ビタミン E ニコチン酸エステル)、リン酸トコフェロール(ビタミン E リン酸エステル)等が挙げられる。

#### 【0012】

外用剤中のビタミン E の含有量は、少なくなると皮膚疾患の治療効果が弱くなり、多くなると基剤によっては剤型の保持が困難になる場合があるので、0.1~99 重量%が好ましく、0.2~80 重量%がより好ましく、0.5~50 重量%がさらに好ましい。

#### 【0013】

上記スクワレンとは、深海産の魚類、特に、サメ類の肝油中、あるいは植物油、例えばオリーブ油、コメヌカ油、小麦胚芽油、ゴマ油、綿実油等に存在し、また、人の皮脂の中にも存在する不飽和炭化水素である。

また、スクワランは、上記スクワレンを還元してなる飽和炭化水素である。

また、イソプレンより合成して得られる合成スクワランも含まれる。

#### 【0014】

外用剤中のスクワラン及び/又はスクワレンの含有量は、少なくなると皮膚疾患の治療効果が弱くなり、多くなると基剤によっては剤型の保持が困難になる場合があるので、0.1~99 重量%が好ましく、0.1~80 重量%がより好ましく、0.5~60 重量%がさらに好ましい。

#### 【0015】

fully, becomes many remedial effect increases, but because side effect is likely to reveal, 0.9 - 50 weight% are desirable.

As for desirable content, tannic acid 2 wt%、zinc oxide 10 - 20 weight%、potassium aluminum sulfate are 1 - 5 weight% extent concerning individual astringent.

#### 【0011】

Above-mentioned vitamin E calls tocopherol (vitamin E) and its derivative, for example dl- $\alpha$ -tocopherol、tocopheryl acetate (vitamin E acetic acid ester), you can list tocopherol succinate (vitamin E succinic acid ester) etc as taking in Hajime is done in Pharmacopoeia Japonica.

As those outside Pharmacopoeia Japonica taking in Hajime, for example;  $\alpha$ -tocopherol、 $\beta$ -tocopherol、 $\gamma$ -tocopherol、 $\delta$ -tocopherol、tocopherol nicotinate (vitamin E nicotinic acid ester), you can list phosphoric acid tocopherol (vitamin E phosphate ester) etc.

#### 【0012】

As for content of vitamin E in external preparation, when it decreases, the remedial effect of dermatitis to become weak, when it becomes many, because with base there are times when retention of agent form becomes difficult, 0.1 - 99 weight% are desirable, 0.2 - 80 weight% are more desirable, 0.5 - 50 weight% furthermore are desirable.

#### 【0013】

It is a unsaturated hydrocarbon which above-mentioned squalene, fish, of the deep-sea product especially, exists in, or vegetable oil, for example olive oil、rice bran oil、wheat germ oil、sesame oil、cottonseed oil etc liver oil of shark, in addition, exists even in sebum of person.

In addition, squalane, reducing above-mentioned squalene, is the saturated hydrocarbon which becomes.

In addition, synthesizing from isoprene, also synthetic squalane which is acquired is included.

#### 【0014】

As for content of squalane and/or squalene in external preparation, when it decreases, the remedial effect of dermatitis to become weak, when it becomes many, because with base there are times when retention of agent form becomes difficult, 0.1 - 99 weight% are desirable, 0.1 - 80 weight% are more desirable, 0.5 - 60 weight% furthermore are desirable.

#### 【0015】

各成分の外用剤中の含有量の特に好ましい組み合わせは、収斂剤 2~50 重量%、ビタミン E 0.5~50 重量% 並びにスクワラン及び/又はスクワレン 10~50 重量% である。

## 【0016】

上記のビタミン E 並びにスクワラン及び/又はスクワレンは、単独でも、共に弱いながら皮膚疾患治療効果を持ち、一方の含有量が少ない場合でも、他方を多くすることにより、収斂剤と共に相乗的に治療効果を発現させる。

## 【0017】

本発明の請求項 3 記載の皮膚疾患治療用外用剤(以下、本発明 3 という)は、さらに、N-アシルサルコシン(塩)、炭素数 10~18 の高級脂肪酸と炭素数 1~20 のアルコールとの反応生成物である高級脂肪酸エステル、炭素数 2~10 のジカルボン酸(塩)、炭素数 3~6 のヒドロキシカルボン酸と炭素数 1~20 のアルコールとの反応生成物であるヒドロキシカルボン酸エステル及び脂肪酸エタノールアミドからなる群より選ばれる一種以上の経皮吸収促進剤を含有する請求項 1 又は 2 記載の皮膚疾患治療用外用剤である。

## 【0018】

上記 N-アシルサルコシンとしては、例えば、N-ラウロイルサルコシン、N-オレオイルサルコシン、N-パルミトイルサルコシン、ヤシ油脂肪酸サルコシン等が挙げられ、その塩としては、例えば、上記 N-アシルサルコシンのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等が挙げられる。

## 【0019】

上記高級脂肪酸エステルは高級脂肪酸とアルコールとの反応生成物である。

高級脂肪酸の炭素数は、小さくなると生成物の高級脂肪酸エステルが揮発し易くなり、大きくなると経皮吸収効果が低下するので 10~18 であり、また上記アルコールの炭素数は、大きくなると経皮吸収効果が低下するので 1~20 である。

## 【0020】

上記炭素数 10~18 の高級脂肪酸としては、例えば、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の飽和脂肪族モノカルボン酸; パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪族モノカルボン酸; セバシン酸等の飽和脂肪族ジカルボン酸等が挙げられる。

Combination where content in external preparation of each component especially is desirable is astringent 2~50 weight%、vitamin E 0.5~50 weight% and squalane and/or squalene 10~50 weight%.

## [0016]

Above-mentioned vitamin E and squalane and/or squalene, being independent, it is weak together, even with when on one hand content is little with the dermatitis remedial effect, with astringent reveal remedial effect in synergistic by making the other many.

## [0017]

As for external preparation (Below, you call this invention 3) for dermatitis remedy which is stated in Claim 3 of this invention, furthermore, N-acyl sarcosine (salt), dicarboxylic acid of higher fatty acid ester, carbon number 2~10 which is a reaction product of higher aliphatic acid of carbon number 10~18 and alcohol of carbon number 1~20 (salt), It is an external preparation for dermatitis remedy which is stated in Claim 1 or 2 which contains transdermal accelerator of one kind or more which is chosen from the group which consists of hydroxycarboxylic acid ester and aliphatic acid ethanolamide which are a reaction product of hydroxycarboxylic acid of carbon number 3~6 and alcohol of carbon number 1~20.

## [0018]

As above-mentioned N-acyl sarcosine, you can list for example N-lauroyl sarcosine, N-oleoyl sarcosine, N-palmitoyl sarcosine, palmitic acid sarcosine, etc you can list sodium salt, potassium salt, magnesium salt, calcium salt, aluminum salt etc of for example above-mentioned N-acyl sarcosine as its salt.

## [0019]

Above-mentioned higher fatty acid ester is reaction product of higher aliphatic acid and alcohol.

Because as for carbon number of higher aliphatic acid, when it becomes small, the higher fatty acid ester of product decreases volatilization to do to be likely, when it becomes large, transdermal effect, because with 10~18, in addition as for carbon number of above-mentioned alcohol, when it becomes large, transdermal effect decreases, 1~20 is.

## [0020]

As higher aliphatic acid of above-mentioned carbon number 10~18, for example capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid or other saturated aliphatic mono carboxylic acid; palmitoleic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid or other unsaturated aliphatic mono carboxylic acid; you can list sebacic acid or

ルボン酸などが挙げられる。

【0021】

上記炭素数 1~20 のアルコールとしては、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、ターシャリーブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール、ステアリルアルコール等の脂肪族飽和アルコールなどが挙げられる。

【0022】

上記高級脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル等が挙げられる。

【0023】

上記ジカルボン酸(塩)の炭素数は、大きくなると経皮吸収効果が低下するので 2~10 である。

上記炭素数 2~10 のジカルボン酸としては、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スペリン酸等の飽和脂肪族ジカルボン酸; フマル酸、マレイン酸等の不飽和脂肪族ジカルボン酸; フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸等の芳香族ジカルボン酸などが挙げられ、その塩としては、例えば、上記ジカルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等が挙げられる。

【0024】

上記ヒドロキシカルボン酸エステルとは、ヒドロキシカルボン酸とアルコールとの反応生成物である。

上記ヒドロキシカルボン酸の炭素数は、小さくなると生成物のヒドロキシカルボン酸エステルが揮発し易くなり、大きくなると経皮吸収効果が低下するので 3~6 であり、また上記アルコールの炭素数は、大きくなると経皮吸収効果が低下するので 1~20 である。

【0025】

上記炭素数 3~6 のヒドロキシカルボン酸としては、例えば、乳酸、グリセリン酸等のモノカルボン酸、リンゴ酸、酒石酸等のジカルボン酸など

other saturated aliphatic dicarboxylic acid etc.

【0021】

As alcohol of above-mentioned carbon number 1~20, you can list for example methyl alcohol, ethyl alcohol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, isobutyl alcohol, tertiary butyl alcohol, pentyl alcohol, hexyl alcohol, heptyl alcohol, octyl alcohol, capryl alcohol, nonyl alcohol, decyl alcohol, lauryl alcohol, myristyl alcohol, palmityl alcohol, stearyl alcohol or other aliphatic saturated alcohol etc.

【0022】

As above-mentioned higher fatty acid ester, you can list for example isopropyl myristate, isopropyl palmitate, isopropyl laurate, isopropyl stearate etc.

【0023】

Because as for carbon number of above-mentioned dicarboxylic acid (salt), when it becomes large, transdermal effect decreases, 2 - 10 is.

As dicarboxylic acid of above-mentioned carbon number 2~10, you can list for example oxalic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid or other saturated aliphatic dicarboxylic acid; fumaric acid, maleic acid or other unsaturated aliphatic dicarboxylic acid; phthalic acid, isophthalic acid, terephthalic acid or other aromatic dicarboxylic acid, etc you can list sodium salt, potassium salt, magnesium salt, calcium salt, aluminum salt etc of for example above-mentioned dicarboxylic acid as the its salt.

【0024】

Above-mentioned hydroxycarboxylic acid ester is reaction product of hydroxycarboxylic acid and alcohol.

Because as for carbon number of above-mentioned hydroxycarboxylic acid, when it becomes small, hydroxycarboxylic acid ester of product decreases volatilization to do to be likely, when it becomes large, transdermal effect, because with 3 - 6, in addition as for carbon number of above-mentioned alcohol, when it becomes large, transdermal effect decreases, 1 - 20 is.

【0025】

As hydroxycarboxylic acid of above-mentioned carbon number 3~6, you can list for example lactic acid, glyceric acid or other mono carboxylic acid, malic acid, tartaric

が挙げられる。

上記炭素数 1~20 のアルコールとしては、前記の高級脂肪酸エステルの反応に用いられるものと同様のものが挙げられる。

上記ヒドロキカルボン酸エステルとしては、例えば、乳酸ミリストル、乳酸セチル等が挙げられる。

【0026】

上記脂肪酸エタノールアミドとしては、脂肪酸モノエタノールアミド又は脂肪酸ジエタノールアミド、及びこれらのアルキレンオキサイド付加物を用いることができる。

上記脂肪酸エタノールアミドとしては、例えば、ラウリン酸モノエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルモノエタノールアミド、パルミチン酸モノエタノールアミド、パルミチン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸モノエタノールアミド、ミリスチン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸・ミリスチン酸モノエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ポリオキシエチレン付加ラウロイルモノエタノールアミド、ポリオキシエチレン付加ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド等が挙げられる。

【0027】

経皮吸収促進剤としては、上記のうち特に、N-ラウロイルサルコシン、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、フマル酸、マレイイン酸、乳酸ミリストル、乳酸セチル、ラウリン酸ジエタノールアミドが好ましい。

【0028】

また経皮吸収促進剤としては、上記のものが好ましいがこれに限定されるものではなく、従来公知のものを用いることができる。

【0029】

上記経皮吸収促進剤の外用剤中の含有量は、少なくなると経皮吸収促進効果が低下し、多くなると皮膚刺激性が発現したり、流動性が高くなりすぎて基剤によっては剤型の保持が困難になる場合があるので、收敛剤、ビタミンE、スクワラン及びスクワレンの合計を 100 重量部としたとき、0.01~250 重量部が好ましく、0.5~100 重量部がより好ましい。

【0030】

本発明 1~3 の外用剤の剤型は、特に限定され

acid or other dicarboxylic acid etc.

As alcohol of above-mentioned carbon number 1~20, you can list those which are similar to those which are used for reaction of the aforementioned higher fatty acid ester.

As above-mentioned hydroxycarboxylic acid ester, you can list for example myristyl lactate, cetyl lactate etc.

【0026】

As above-mentioned aliphatic acid ethanolamide, aliphatic acid monoethanolamide or aliphatic acid diethanol amide, and these alkylene oxide adduct can be used.

As above-mentioned aliphatic acid ethanolamide, you can list for example lauric acid monoethanolamide, lauric acid diethanol amide, lauroyl monoethanolamide, palmitic acid monoethanolamide, palmitic acid diethanol amide, myristic acid monoethanolamide, myristic acid diethanol amide, lauric acid \* myristic acid monoethanolamide, palmitic acid monoethanolamide, palmitic acid diethanol amide and polyoxyethylene addition lauroyl monoethanolamide, polyoxyethylene addition palmitic acid monoethanolamide etc.

【0027】

As transdermal accelerator, among descriptions above especially, the N- lauroyl sarcosine, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, fumaric acid, maleic acid, myristyl lactate, cetyl lactate, lauric acid diethanol amide is desirable.

【0028】

In addition above-mentioned ones are desirable as transdermal accelerator, but it is not something which is limited in this, those of prior public knowledge can be used.

【0029】

As for content in external preparation of above-mentioned transdermal accelerator, when it decreases, transdermal promotion effect to decrease, when it becomes many, skin irritating property reveals, flow property becoming too high, because with base there are times when retention of agent form becomes difficult, when designating total of astringent, vitamin E, squalane and the squalene as 100 parts by weight, 0.01 - 250 parts by weight are desirable, 0.5 - 100 parts by weight are more desirable.

【0030】

agent form of external preparation of this invention 1~3 is not

るものではなく、例えば、基剤中に上記薬物(収斂剤、ビタミンE並びにスクワラン及び/又はスクワレン)及び経皮吸収促進剤(本発明3の場合使用)を溶解または混合分散させてクリーム状、ペースト状、ジェリー状、ゲル状、乳液状、液状等の形状になされたもの(軟膏剤、リニメント剤、ローション剤等)、基剤中に上記薬物及び経皮吸収促進剤(本発明3の場合使用)を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したものの(パッパー剤等)、粘着剤中に上記薬物及び経皮吸収促進剤(本発明3の場合使用)を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したものの(ラスター剤、テープ剤等)などが挙げられる。

## 【0031】

上記基剤としては、薬学的に許容しうるものであればよく、軟膏剤、リニメント剤、ローション等の基剤として従来公知のものを用いることができ、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターク、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン等のポリマー;ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、ラノリン等の油脂類;白色ワセリン、黄色ワセリン;パラフィン;ハイドロカーボンゲル軟膏(例えば、商品名プラスチベース、大正製薬社製);ステアリン酸等の高級脂肪酸;セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコール;ポリエチレングリコール;水などが挙げられる。

## 【0032】

さらに必要に応じて、カオリン、ベントナイト、酸化亜鉛、酸化チタン等の無機充填剤;粘度調節剤;老化防止剤;pH調節剤;グリセリン、プロピレングリコール等の保湿剤などを添加してもよい。

## 【0033】

上記支持体は、その剤型(例えば、パッパー剤、ラスター剤、テープ剤等)に応じて適宜選択されるが、薬物が不透過又は難透過性で柔軟なものが好ましく、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル-一酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルア

something which especially is limited, those which above-mentioned drug (astringent, vitamin E and squalane and/or squalene) and melting or blending do transdermal accelerator (In case of this invention 3 use) in for example base and can make the cream, paste, gel, gel, emulsion, liquid state or other configuration (ointment, liniment, lotion agent etc), in base above-mentioned drug and transdermal accelerator (In case of this invention 3 use) melting or blending those which are done on support spreading/displaying extending those which are done (poultice etc), In adhesive above-mentioned drug and transdermal accelerator (In case of this invention 3 use) melting or thing (plaster agent, tape agent etc) etc which spreading/displaying extending isdone can list those which blending are done on support.

## 【0031】

As above-mentioned base, if they should have been pharmacologically acceptable ones as ointment, liniment, lotion or other group medicine those of prior public knowledge be able to use, you can list the for example sodium alginate, gelatin, corn starch, traganth gum, methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose and xanthan gum, dextrin, carboxymethyl starch, polyvinyl alcohol, sodium polyacrylate, methoxy ethylene-maleic anhydride copolymer, poly vinyl ether, polyvinyl pyrrolidone or other polymer; beeswax, olive oil, cocoa oil, sesame oil, soybean oil, camellia oil, peanut oil, beef oil, pork oil, lanolin or other oils; white vaseline, yellow vaseline; paraffin; hydrocarbon gel ointment (for example tradename Plastibase, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-1056) supplied); stearic acid or other higher aliphatic acid; cetyl alcohol, stearyl alcoholic or other higher alcohol; polyethylene glycol; water etc.

## 【0032】

Furthermore according to need, kaolin, bentonite (DANA 71.3.1a.1-2), zinc oxide, titanium dioxide or other inorganic filler; viscosity regulator; antioxidant; pH adjustment medicine; it is possible to add glycerine, propylene glycol or other humectant etc.

## 【0033】

Above-mentioned support is selected appropriately according to the agent form (for example poultice, plaster agent, tape agent etc), but drug flexible ones is desirable with opaque or difficult permeability, for example cellulose acetate, ethyl cellulose, polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride, vinyl acetate-vinyl chloride copolymer, ethylene-vinyl acetate copolymer, ethylene-vinyl acetate-carbon monoxide copolymer, ethylene-butyl

クリレート-一酸化炭素共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルム、アルミニウムシート、織布、不織布など、及びこれらの積層シートが挙げられる。

## 【0034】

上記粘着剤は、薬学的に許容しうるものであればよく、従来公知のものを用いることができ、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤、ウレタン系粘着剤等が挙げられ、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤が好適に用いられる。

また上記支持体上に展延する際には、粘着剤の性状としては、溶剤系、エマルジョン系、ホットメルト系等の任意のものを用いることができる。

## 【0035】

上記アクリル系粘着剤としては、アルキル(メタ)アクリレートを共重合して得られるポリアルキル(メタ)アクリレートを主体とする粘着剤が挙げられ、アルキル(メタ)アクリレートと共重合可能な多官能性モノマーやその他のビニルモノマーとの共重合体でもよい。

## 【0036】

上記アルキル(メタ)アクリレートとしては、例えば、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレート等が挙げられる。

上記多官能性モノマーとしては、例えば、1,6-ヘキサンジカルボン酸メタクリレート、テトラエチレンジカルボン酸メタクリレート等が挙げられ、上記その他のビニルモノマーとしては、例えば、N-ビニル-2-ピロリドン、酢酸ビニル等が挙げられる。

## 【0037】

上記ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-オレフィン-スチレンブロック共重合体等を主体とする粘着剤が挙げられ、一般に、ロジン、水添ロジン、ロジンエステル、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂、クマロン樹脂、クマロン-インデン樹脂等の粘着付与剤が添加されてなる。

## 【0038】

本発明 1~3 の皮膚疾患治療用外用剤の使用量は、疾患の種類や症状の程度、患部の大きさ等によって異なるが、外用剤の量として、1 日当たり好ましくは 0.01~10g であり、これを 1 回又は適当な回数に分けて患部に適用する。

acrylate-carbon monoxide copolymer、poly vinylidene chloride、polyurethane、nylon、polyethylene terephthalate、polybutylene terephthalate or other resin film、aluminum sheet、woven fabric、non-woven fabrics etc, and you can list these laminated sheet.

## 【0034】

If above-mentioned adhesive should have been pharmacologically acceptable ones, be able to use those of prior public knowledge, be able to list for example acrylic type adhesive、rubber adhesive、silicon type adhesive、urethane adhesive etc, acrylic type adhesive、rubber adhesive for ideal can use.

In addition when spreading/displaying extending doing on the above-mentioned support, those of solvent system、emulsion type、hot melt system or other option can be used as properties of adhesive.

## 【0035】

As above-mentioned acrylic type adhesive, copolymerizing alkyl (meth) acrylate, you can list adhesive which designates poly alkyl (meth) acrylate which is acquired as main component are good of alkyl (meth) acrylate and even with the copolymer of copolymerizable polyfunctional monomer and other vinyl monomer.

## 【0036】

As above-mentioned alkyl (meth) acrylate, you can list for example 2-ethylhexyl (meth) acrylate、dodecyl (meth) acrylate etc.

As above-mentioned polyfunctional monomer, you can list for example 1,6-hexane glycol dimethacrylate、tetraethylene glycol diacrylate, etc you can list for example N-vinyl-2-pyrrolidone、vinyl acetate etc as above-mentioned other vinyl monomer.

## 【0037】

As above-mentioned rubber adhesive, you can list adhesive which designates natural rubber、styrene-isoprene-styrene block copolymer、styrene-olefin-styrene block copolymer etc as main component, generally, rosin、hydrogenated rosin、rosin ester、terpene resin、terpene-phenol resin、petroleum type resin、cumarone resin、cumarone-indene resin or other tackifier is added and becomes.

## 【0038】

amount used of external preparation for dermatitis remedy of this invention 1~3, it differs in types of disease and size etc of extent、afflicted part of disease, but with per day preferably 0.01~10g, this dividing into one time or suitable number of times, as the quantity of external preparation, it applies to

当な回数に分けて患部に適用する。

【0039】

本発明 1~3 の皮膚疾患治療用外用剤の治療対象となる疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ヴィダール苔癬、貨幣状湿疹、主婦湿疹、日光皮膚炎、虫刺症、皮膚搔痒症、痒疹、薬疹、中毒疹、乾癬、類乾癬、掌蹠膿疱症、偏平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色粋糖症、ジベル薔薇色粋糖症、紅斑症、紅皮症、円板状紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、ジューリング疱疹状皮膚炎、脱毛症、抜け毛、尋常性白斑、サルコイドーシス、皮膚アミロイドーシス、ケロイド、禍瘡、皮膚潰瘍、肥厚性瘢痕、肌荒れ、かぶれ、あせも、ただれ、しもやけ、おむつかぶれ、外傷、熱傷、凍傷、肛門搔痒症、白癬、面皰等が挙げられる。

【0040】

【発明の実施の形態】

次に、本発明の実施例を説明する。

(実施例 1~18 及び比較例 1~4)表 1 に示した所定量のプラスチベース(大正製薬社製)、タンニン酸(和光純薬社製)、酸化亜鉛(丸石製薬社製)、ビタミン E 酢酸エステル(和光純薬社製)、スクワラン(和光純薬社製)、スクワレン(シグマ社製)、ミリスチン酸イソプロピル(ナカライトスク社製)、デキサメタゾン(和光純薬社製)及びプレドニゾロン(和光純薬社製)を乳鉢に供給し、プラスチベースに他の添加物が溶解するまで混練して軟膏剤を得た。

【0041】

【表 1】

afflicted part.

【0039】

As disease which becomes treatment objective of external preparation for dermatitis remedy of this invention 1~3, for example endogenous eczema, contact dermatitis, seborrheic dermatitis, V Dahl moss 癬, monetary condition eczema, housewife eczema, sun light dermatitis, insect thorn symptom and skin itching symptom, gruel 痘, drug eruption, poisoning 痘, psoriasis, psoriasis, palm 跖 pustulosis, flat moss 癬, gloss moss 癬, wool holecharacteristic magenta color 痘 sugar symptom, di bell rose color 痘 sugar symptom, rash symptom, magenta skin symptom and discoid LE, systemic rash characteristic lupus, pemphigus, pemphigoid, Ju—ring dermatitis herpetiformis, hair loss symptom, erosion, frostbite, diaper rash, physical trauma, burn, freezing, rectum itching symptom and Dictamnus albus L., acne etc can list also hair loss, vitiligo vulgaris, sarcoid, skin amyloid—cis, cheloid, 禥 acne, skin ulcer, hyperplasia characteristic scar, skin roughening, rash, sweat.

【0040】

【Embodiment of the Invention】

Next, Working Example of this invention is explained.

Until Plastibase of predetermined amount which is shown in (Working Example 1~18 and Comparative Example 1~4 ) Table 1 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-055-1056 ) supplied ), the tannic acid (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), zinc oxide (Maruishi medicine manufacture supplied ), vitamin E acetic acid ester (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), squalene (Sigma Chemical Co. make), the isopropyl myristate (Nacalai Tesque Inc. (DB 69-053-8079 ) supplied ), dexamethasone (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) and prednisolone (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) is supplied to mortar, the other additive melts in Plastibase, kneading, it acquired ointment.

【0041】

【Table 1】

		組成(重量%)								
		プラスチベース	タンニン酸	醸化鉛	ビタミンE	スクラン	スクレン	イミノブチノール酸	デキサメタゾン	ブレドニテロン
実施例	1	82.5	2	—	0.5	15	—	—	—	—
	2	63	2	—	20	15	—	—	—	—
	3	48	2	—	20	30	—	—	—	—
	4	33	2	—	50	15	—	—	—	—
	5	18	2	—	50	30	—	—	—	—
	6	72.5	2	—	0.5	15	—	10	—	—
	7	53	2	—	20	15	—	10	—	—
	8	38	2	—	20	30	—	10	—	—
	9	55	—	10	20	15	—	—	—	—
	10	45	—	10	20	15	—	10	—	—
	11	73	2	—	20	—	5	—	—	—
	12	48	2	—	20	—	30	—	—	—
	13	58	2	—	20	15	5	—	—	—
	14	18	2	—	20	30	30	—	—	—
	15	65	—	10	20	—	5	—	—	—
	16	40	—	10	20	—	30	—	—	—
	17	50	—	10	20	15	5	—	—	—
	18	10	—	10	20	30	30	—	—	—
比較例	1	98	2	—	—	—	—	—	—	—
	2	90	—	10	—	—	—	—	—	—
	3	99.9	—	—	—	—	—	—	0.1	—
	4	99.5	—	—	—	—	—	—	—	0.5

## 【0042】

上記で得られた軟膏剤を供試剤として以下の試験を行った。

なお、試験例1~3、5、6においては、5匹のラットにより評価し、得られた結果はその平均値である。

また、試験例4においては、5匹のモルモットにより評価し、得られた結果はその平均値である。

## 【0043】

[試験例1] DNBC 誘発皮膚一次刺激性反応(非アレルギー性皮膚炎症反応)に対する作用効果  
7週齢ウイスター系ラットの腹側部皮膚を剪毛し、次いで 2% 2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNBC、和光純薬社製)アセトン溶液を 20 μl 塗布し、よく乾燥させ非アレルギー性皮膚炎を誘

## 【0042】

It tested below with ointment which is acquired at description aboveas test agent.

Furthermore, regarding Test Example 1~3, 5, 6, result which evaluation it doeswith rat of 5 animals, acquires is mean.

In addition, regarding Test Example 4, result which evaluation it doeswith Cavia (guinea pig ) of 5 animals, acquires is mean.

## 【0043】

shearing it did part on stomach side skin of acting effect 7 week 齢 Wistar rat for {Test Example 1 } DNBC induction skin irritability reaction (nonallergenic skin inflammatory response ), 2% 2 and 4 -di nitro chlorobenzene 20;μl coating fabric did (DNBC、 Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) acetone solution

発した。

次いで上記実施例及び比較例で得られた供試剤の0.1gを、半径1cmの円形ポリエチレンシート片に載せ、ラット皮膚 DNB 反応誘発部位に適用した。

【0044】

反応誘発 24 時間後に、反応部位の紅斑強度を色彩色差計(CR-200、ミノルタ社製)で測定した。

コントロールとして、上記供試剤のかわりに軟膏基剤(プラスチベース)のみを同様に適用し、その後同様の操作を行って紅斑強度を測定した。

上記のコントロール適用部位の紅斑強度(A)及び供試剤適用部位の紅斑強度(B)の測定結果から、下記式により紅斑抑制率を算出した。

結果を表2に示す。

$$\text{紅斑抑制率}(\%) = \{(A-B)/A\} \times 100$$

【0045】

[試験例2]PCA 反応(I型アレルギー反応)に対する作用効果

(1) ラット抗 DNP-As 血清の調製

Tada and Okumura の方法 (Journal of Immunology;106,1002,1971)に準じてラット抗 DNP-As 血清を調製した。

豚回虫(Ascaris suum)の抽出物を Strejan and Campbell の方法 (Journal of Immunology;98,893,1967)に従って調製し、次いでこれを Eisen らの方法 (Journal of American Chemical Society;75,4583,1953)で 2,4-ジニトロフェニルサルフェート(DNP)と結合させ、DNP 結合 Ascaris suum(DNP-As)を得た。

【0046】

上記 DNP-As の 1mg を  $1 \times 10^{10}$  個の百日咳死菌を浮遊させた生理的食塩水 1ml に溶解し、体重 200g 前後の雌性ラットの四肢足蹠皮下に注射した。

5 日後に DNP-As の 0.5mg を生理的食塩水 0.5ml に溶解し、背部の左右の筋肉内に注射した。

初回注射の 8 日後に腹部大動脈より採血し、血清を分離してラット抗 DNP-As 血清を得た。

【0047】

next, dried well and induced nonallergenic dermatitis.

Next, it placed 0.1 g of test agent which is acquired with theabove-mentioned Working Example and Comparative Example, in round polyethylene sheet piece of radius 1 cm, applied to rat skin DNB reaction inducement site.

【0044】

After reaction induction 24 hours, rash intensity of reaction site wasmeasured with color difference meter (CR-200、Minolta Co. Ltd. (DB 69-055-5156 ) supplied ).

As control, it applied only ointment base (Plastibase ) in place of theabove-mentioned test agent in same way, after that operated in sameway and measured rash intensity.

rash suppression rate was calculated rash intensity of above-mentioned controlapplication site (A ) and from measurement result of rash intensity (B ) of test agent application site, with below-mentioned formula.

Result is shown in Table 2.

$$\text{rash suppression rate}(\%) = \{(A-B)/A\} \times 100$$

【0045】

acting effect for {Test Example 2 } PCA reaction (Type I allergic reaction )

Manufacturing (1) rat anti- DNP-Asblood serum

rat anti- DNP-Asblood serum was manufactured according to method (Journal of Immunology (0022 - 1767, JOIMA3 ); 106, 1002 and 1971 ) of Tada and Okumura.

Following extract of swine Ascaridae (Ascaris suum ) to method (Journal of Immunology (0022 - 1767, JOIMA3 ); 98, 893 and 1967 ) of St rejan and Cam pbell, itmanufactured, this 2 and 4 -di nitrophenyl sulfate (DNP ) with connected next with the method (Journal of American chemical Society;75,4583,1953 ) of Eisen and others, acquired DNP connection Ascaris suum (DNP-As ).

【0046】

1 mg of above-mentioned DNP-As 1  $\times 10^{10}$  it melted pertussis dead microbe in physiological saline 1 ml which floated, injection did in four limbs foot 跖 subcutaneous of female rat approximately body weight 200g.

It melted 0.5 mg of DNP-As in physiological saline 0.5 ml 5 days, later injection did in percutaneous administration on left and right of back.

8 days later of first time injection blood drawing it did from abdominal aorta, separated blood serum and acquired rat anti-DNP-Asblood serum.

【0047】

## (2) PCA 反応

上記ラット抗 DNP-As 血清を生理的食塩水で 4 倍に希釈し、その 0.05ml を体重 120~200g の雌雄ラットの背部皮内に注射した。

45 時間後、上記実施例及び比較例で得られた供試剤の 0.1g を、上記試験例 1 と同様の方法で、ラット皮膚の抗 DNP-As 血清注射部位に軟膏剤が接触するように適用した。

## 【0048】

さらにその 3 時間後、DNP-As 抗原を含む 0.5% エヴァンスブルー(Evans'blue)生理的食塩水溶液を 2.5ml/kg の割合で静脈内注射し、PCA 反応を惹起した。

## 【0049】

30 分後動物を屠殺し、反応部の皮膚に漏出した色素を Harada らの方法 (Journal of Pharmaceutics Pharmacology;23,218,1971) に従って、反応皮膚を細切し、0.3%硫酸ナトリウム水溶液:アセトン=3:7(体積比)の混合溶液中に、48 時間以上浸漬放置し漏出色素を抽出した。

次いで抽出された色素を 620nm で比色定量した。

コントロールとして、上記供試剤のかわりに軟膏基剤(プラスチベース)のみを同様に適用し、その後同様の操作を行って抽出された色素を比色定量した。

上記のコントロール適用部位の色素抽出量(C) 及び供試剤適用部位の色素抽出量(D)の定量結果から、下記式により色素漏出抑制率を算出した。

結果を表 2 に示す。

$$\text{色素漏出抑制率}(\%) = \{(C-D)/C\} \times 100$$

## 【0050】

〔試験例 3〕ラット遅延型接触性皮膚過敏反応 (IV 型アレルギー反応)に対する作用効果

5 週齢ウイスター系ラットの腹側部皮膚を剪毛し、次いで 20%2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB、和光純薬社製)アセトン溶液を  $20 \mu\text{l}$  塗布して 2 週間放置し感作した。

## (2) PCA reaction

Above-mentioned rat anti- DNP-Asblood serum with physiological saline was diluted in 4-fold, 0.05 ml injection were done inside dorsal skin of the female male rat of body weight 120~200g.

In order 45 hours later, 0.1 g of test agent which is acquired withabove-mentioned Working Example and Comparative Example, with method which is similar to theabove-mentioned Test Example 1, for ointment to contact anti- DNP-Asblood serum injection site of the rat skin, it applied.

## [0048]

Furthermore after 3 hours, 0.5% Evans blue (Evans'blue ) physiological saline solution whichincludes DNP-Asantigen intravenous injection was done at ratio of 2.5 ml/kg, PCA reaction was caused.

## [0049]

slaughter it did animal of 30 min, later following pigment which leaks to skin of reaction part to method (Journal of Pharmaceutics pharmacology;23,218,1971 ) of Harada andothers, chopping it did reaction skin, in mixed solution of 0.3% sodium sulfate aqueous solution: acetone=3:7 (volume ratio ), 48 -hour or more it soaked left and extracted leakage pigment.

pigment which is extracted next colorimetry was done with 620 nm.

As control, it applied only ointment base (Plastibase ) in place of theabove-mentioned test agent in same way, after that operated in sameway and colorimetry it did pigment which is extracted.

pigment leakage suppression rate was calculated pigment extracted amount of theabove-mentioned control application site (C ) and from quantification result of pigment extracted amount (D ) of test agent application site, with below-mentionedformula.

Result is shown in Table 2.

$$\text{pigment leakage suppression rate}(\%) = \{(C-D ) / C \} \times 100$$

## [0050]

acting effect for {Test Example 3 } rat delaying type contact property skin hypersensitive reaction (Type IV allergic reaction )

shearing it did part on stomach side skin of 5 week 齢 Wistar rat, 20% 2 and 4-di nitro chlorobenzene 20;mu l coating fabric did (DNCB、 Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) acetone solution next and 2 weeks

感作成立後、背部皮膚を剪毛し、0.5%DNCB アセトン溶液を 20  $\mu$ l 塗布して接触性皮膚炎を誘発した。

次いで上記実施例及び比較例で得られた供試剤の 0.1g を、上記試験例 1 と同様の方法でラット皮膚 DNBC 反応誘発部位に適用した。

#### 【0051】

反応誘発 24 時間後に、反応部位の紅斑強度を色彩色差計(CR-200、ミノルタ社製)で測定した。

コントロールとして、上記供試剤のかわりに軟膏基剤(プラスチベース)のみを同様に適用し、その後同様の操作を行って紅斑強度を測定した。

上記のコントロール適用部位の紅斑強度(E)及び供試剤適用部位の紅斑強度(F)の測定結果から、下記式により紅斑抑制率を算出した。

結果を表 2 に示す。

$$\text{紅斑抑制率}(\%) = \{(E-F)/E\} \times 100$$

#### 【0052】

〔試験例 4〕日光皮膚炎(紫外線紅斑)に対する作用効果

辻らの方法(応用薬理 23,567,1982 )に準じて紫外線により誘発した紅斑に対する作用効果を検討した。

体重 250~300g のモルモット背部皮膚を剪毛した。

皮膚を直径 7mm の 3 つの円孔を有する遮光布で被覆し、1000 ワットの紫外線ランプ(東芝社製)を用い、20cm の距離から 30 秒間紫外線照射を行った。

上記実施例及び比較例で得られた供試剤の 0.1g を、紫外線紅斑誘発部位に照射 3 時間前及び照射直後に塗擦した。

誘発 5 時間後、反応部位の紅斑強度を色彩色差計(CR-200、ミノルタ社製)で測定した。

コントロールとして、上記供試剤のかわりに軟膏基剤(プラスチベース)のみを同様に適用し、そ

れと sensitization did.

After sensitization being formed, dorsal skin shearing was done, 0.5% DNCBacetone solution was done 20;mu l coating fabric and contact dermatitis was induced.

0.1 g of test agent which is acquired next with above-mentioned Working Example and Comparative Example, were applied to rat skin DNBC reaction inducement site with the method which is similar to above-mentioned Test Example 1.

#### 【0051】

After reaction inducement 24 hours, rash intensity of reaction site was measured with color difference meter (CR-200, Minolta Co. Ltd. (DB 69-055-5156 ) supplied ).

As control, it applied only ointment base (Plastibase ) in place of the above-mentioned test agent in same way, after that operated in sameway and measured rash intensity.

rash suppression rate was calculated rash intensity of above-mentioned control application site (E) and from measurement result of rash intensity (F) of test agent application site, with below-mentioned formula.

Result is shown in Table 2.

$$\text{rash suppression rate}(\%) = \{(E-F)/E\} \times 100$$

#### 【0052】

acting effect for {Test Example 4 } sun light dermatitis (ultraviolet light rash )

According to method (Applied medicine reason 23, 567 and 1982 ) of Tsuji and others acting effect for the rash which is induced with ultraviolet light was examined.

Cavia (guinea pig ) dorsal skin of body weight 250~300g shearing was done.

skin was covered with light shielding cloth which possesses 3 round hole of the diameter 7 mm, 30 second ultraviolet light illumination were done from distance of 20 cm making use of the ultraviolet lamp (Toshiba Corp. (DB 69-054-3517 ) supplied ) of 1000 watt.

0.1 g of test agent which is acquired with above-mentioned Working Example and Comparative Example, in ultraviolet light rash inducement site embrocation were done before the lighting 3 hours and immediately after irradiating.

After inducement 5 hours, rash intensity of reaction site was measured with color difference meter (CR-200, Minolta Co. Ltd. (DB 69-055-5156 ) supplied ).

As control, it applied only ointment base (Plastibase ) in place of the above-mentioned test agent in same way, after that

の後同様の操作を行って皮膚反応を評価した。  
上記のコントロール適用部位の紅斑強度(G)及び供試剤適用部位の紅斑強度(H)の測定結果から、下記式により紫外線紅斑治癒率を算出した。

結果を表2に示す。

紫外線紅斑治癒率(%) =  $\{(G-H)/G\} \times 100$

【0053】

〔試験例5〕創傷治癒に対する作用効果

佐京らの方法(応用薬理 43,121,1992)に準じて創傷に対する作用効果を検討した。

5週齢のウイスター系ラット背部皮膚を刈毛し、エーテル麻酔下で手術用メスで正中線に沿った長さ30mmの切傷を作った。

切傷を作った後、直ちに等間隔に3か所を縫合した。

その後、上記実施例及び比較例で得られた供試剤の0.2gを、2.5cm×5cmに切断したガーゼ(3枚重ね)に塗布し、これで切傷部位を被覆し、さらに弾性粘着包帯で固定することにより適用した。

1日1回上記のように軟膏剤を塗布したガーゼを交換した。

【0054】

試験開始後3日目に抜糸した。

6日目にラットから創傷部全体を包む皮膚を摘出し、創傷部に平行する幅1cmの短冊型皮膚切片(2片/ラット)を作製した。

この切片の両端を張力測定装置RHEOMETER NRM-3002D-L(FUDOH社製)にセットし、切傷部で切断されるに要した張力(g/cm)を測定した。

2片の測定値の平均値を1検体の張力とした。

コントロールとして、上記供試剤のかわりに軟膏基剤(プラスチベース)のみを同様に適用し、その後同様の操作を行って張力を測定した。

結果を表2に示す。

【0055】

〔試験例6〕体重変化による全身に対する影響

operated in sameway and evaluation did skin reaction.

ultraviolet light rash healing ratio was calculated rash intensity of above-mentioned control application site (G) and from measurement result of rash intensity (H) of test agent application site, with below-mentioned formula.

Result is shown in Table 2.

ultraviolet light rash healing ratio (%) =  $\{(G-H)/G\} \times 100$

【0053】

acting effect for {Test Example 5} wound healing

acting effect for wound according to Sakyou and others method (Applied medicine reason 43, 121 and 1992) was examined.

Wistar rat dorsal skin of 5 weeks old shaving was done, cut of length 30 mm which under ether anesthetic parallels to midline with scalpel for the surgery was made.

After making cut, 3 places suture were at once done in the equal spacing.

After that, coating fabric it did in gauze (3 piles) which cuts off 0.2 g of test agent which is acquired with above-mentioned Working Example and Comparative Example, in 2.5 cm X 5 cm, covered cut site with this, it applied furthermore by locking with elasticity sticking bandage.

As in 1 day one time description above gauze which ointment coating fabric is done was exchanged.

【0054】

thread removal it did in 3rd day after test start.

skin which in 6th day wraps wounded part entirety from rat avulsion was done, strip type skin cutting (2 pieces/rat) of width 1 cm which is parallel to wounded part was produced.

both ends of this cutting was set to tension measuring apparatus RHEOMETER NRM-3002D-L (FUDOHSupplied), is cut off with the cut section tension (g/cm) which is required was measured.

mean of measured value of 2 pieces was designated as tension of 1 test agent.

As control, it applied only ointment base (Plastibase) in place of the above-mentioned test agent in same way, after that operated in sameway and measured tension.

Result is shown in Table 2.

【0055】

It confronts whole body with {Test Example 6} body weight change influence

前記試験例 3 に供したラットの全例、及びコントロール群のラットの試験前後の体重を測定し、その変化量から全身に対する副作用の影響を調べた。

結果を表 2 に示す。

【0056】

【表 2】

		試験例					
		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (g/cm)	6 (g)
実 施 例	1	31.4	18.8	26.6	—	—	2
	2	87.8	35.4	83.4	38.8	221	1
	3	86.4	37.9	87.1	—	—	3
	4	88.3	40.7	84.3	—	—	0
	5	87.7	41.6	90.1	—	—	1
	6	31.1	19.7	30.1	—	—	2
	7	85.4	40.3	88.9	41.7	238	1
	8	88.7	41.8	86.4	—	—	1
	9	87.9	36.6	89.8	39.9	232	0
	10	88.6	41.1	90.3	—	—	2
	11	82.9	31.4	84.8	—	—	1
	13	88.3	35.5	87.2	—	—	2
	15	82.1	30.9	85.1	—	—	1
	17	87.5	36.4	87.6	—	—	2
比 較 例	1	22.8	11.3	18.7	21.1	213	2
	2	25.7	14.6	26.6	24.4	229	1
	3	43.2	38.6	54.3	—	—	-6
	4	42.8	36.2	52.6	—	—	-4
コントロール		—	—	—	—	175	0

【0057】

表 2 の結果から、本発明の皮膚疾患治療用外用剤は、収斂剤以上の効果を有する。

さらに、本発明の外用剤を使用した場合、副腎皮質ホルモン含有外用剤のような副作用による体重減少は認められなかった。

従って、本発明は、皮膚疾患に広く有効であるとともに、高い安全性を有する皮膚疾患治療用外用剤を提供することが示された。

【0058】

(実施例 19~50)表 3 及び表 4 に示した所定量の白色ワセリン(丸石製薬社製)、タンニン酸(和光純薬社製)、酸化亜鉛(丸石製薬社製)、ビタミン

All example of rat which is offered to aforementioned Test Example 3, and body weight of before and after test of rat of control group were measured, influence of side effect from change in amount for whole body was inspected.

Result is shown in Table 2.

【0056】

【Table 2】

【0057】

From result of Table 2, external preparation for dermatitis remedy of this invention has effect above astringent.

Furthermore, when external preparation of this invention is used, body weight reduction was not recognized with side effect like adenocorticotropic hormone content external preparation.

Therefore, this invention to be wide is effective in dermatitis and also, external preparation for dermatitis remedy which possesses high safety was shown is offered.

【0058】

Until white vaseline of predetermined amount which is shown in (Working Example 19~50) Table 3 and Table 4 (Maruishi medicine manufacture supplied), the tannic acid (Wako Pure

E 酢酸エステル(和光純薬社製)、スクワラン(和光純薬社製)、スクワレン(シグマ社製)、N-ラウロイルサルコシン(ナカライトスク社製)、フマル酸(ナカライトスク社製)、乳酸セチル(VAN-DYK社製)及びミリスチン酸イソプロピル(ナカライトスク社製)を乳鉢に供給し、白色ワセリンに他の添加物が溶解するまで混練して軟膏剤を得た。

Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), zinc oxide (Maruishi medicine manufacture supplied ), vitamin E acetic acid ester (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), squalene (Sigma Chemical Co. make), the N- lauroyl sarcosine (Nacalai Tesque Inc. (DB 69-053-8079 ) supplied ), fumaric acid (Nacalai Tesque Inc. (DB 69-053-8079 ) supplied ), cetyl lactate (VA N- DYKsupplied ) and isopropyl myristate (Nacalai Tesque Inc. (DB 69-053-8079 ) supplied ) is supplied to mortar, other additive melts in white vaseline, kneading, it acquired ointment.

【0059】

【表 3】

		組成(重量%)								
		白ワセリン	タニニン酸	硬化鉛	ビタミンE	スクワラン	サラクロシン	フマル酸	乳酸セチル	ミリスチロビル酸
実施例	19	81.5	2	—	0.5	15	1	—	—	—
	20	62.0	2	—	20	15	1	—	—	—
	21	32.0	2	—	50	15	1	—	—	—
	22	81.5	2	—	0.5	15	—	1	—	—
	23	62.0	2	—	20	15	—	1	—	—
	24	32.0	2	—	50	15	—	1	—	—
	25	81.5	2	—	0.5	15	—	—	1	—
	26	62.0	2	—	20	15	—	—	1	—
	27	32.0	2	—	50	15	—	—	1	—
	28	72.5	2	—	0.5	15	—	—	—	10
	29	53.0	2	—	20	15	—	—	—	10
	30	23.0	2	—	50	15	—	—	—	10
	31	73.5	—	10	0.5	15	1	—	—	—
	32	54.0	—	10	20	15	1	—	—	—
例	33	24.0	—	10	50	15	1	—	—	—
	34	73.5	—	10	0.5	15	—	1	—	—
	35	54.0	—	10	20	15	—	1	—	—
	36	24.0	—	10	50	15	—	1	—	—
	37	73.5	—	10	0.5	15	—	—	1	—
	38	54.0	—	10	20	15	—	—	1	—
	39	24.0	—	10	50	15	—	—	1	—
	40	64.5	—	10	0.5	15	—	—	—	10
	41	45.0	—	10	20	15	—	—	—	10
	42	15.0	—	10	50	15	—	—	—	10

[0059]

[Table 3]

【0060】

【表 4】

		組成(重量%)					
		白油 フセリン	タンニ ン酸	酸化 亜鉛	ビタミン E	スクワ ラン	スクワ レン
実 施 例	43	73.0	2	—	20	—	5
	44	48.0	2	—	20	—	30
	45	58.0	2	—	20	15	5
	46	18.0	2	—	20	30	30
	47	65.0	—	10	20	—	5
	48	40.0	—	10	20	—	30
	49	50.0	—	10	20	15	5
	50	10.0	—	10	20	30	30

【0061】

(実施例 51~64)表 5 に示した所定量のオリーブ油(丸石製薬社製)、タンニン酸(和光純薬社製)、酸化亜鉛(丸石製薬社製)、ビタミン E 酢酸エステル(和光純薬社製)、スクワラン(和光純薬社製)及びスクワレン(シグマ社製)をビーカーに供給し、全体が均一に相溶するまで攪拌してリニメント剤を得た。

【0060】

【Table 4】

【0061】

Until olive oil of predetermined amount which is shown in (Working Example 51~64 ) Table 5 (Maruishi medicine manufacture supplied ), the tannic acid (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), zinc oxide (Maruishi medicine manufacture supplied ), vitamin E acetic acid ester (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ), squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) and squalene (Sigma Chemical Co. make) is supplied to beaker, entirely mixes to uniform, agitating, it acquired liniment.

【0062】

【表 5】

【0062】

【Table 5】

		組成(重量%)					
		オリーブ油	タニン酸	酸化鉛	ビタミンE	スクワラン	スクワレン
実施例	51	82.5	2	—	0.5	15	—
	52	63.0	2	—	20	15	—
	53	33.0	2	—	50	15	—
	54	74.5	—	10	0.5	15	—
	55	55.0	—	10	20	15	—
	56	25.0	—	10	50	15	—
	57	73.0	2	—	20	—	5
	58	48.0	2	—	20	—	30
	59	58.0	2	—	20	15	5
	60	18.0	2	—	20	30	30
	61	65.0	—	10	20	—	5
	62	40.0	—	10	20	—	30
	63	50.0	—	10	20	15	5
	64	10.0	—	10	20	30	30

## 【0063】

## (実施例 65)

[アクリル系粘着剤の合成]2-エチルヘキシルメタクリレート 301.1 重量部、2-エチルヘキシルアクリレート 34.9 重量部、ドデシルメタクリレート 48.3 重量部、1,6-ヘキサンジグリコールジメタクリレート 0.0384 重量部、及び酢酸エチル 256.0 重量部を攪拌装置及び冷却装置付きセパラブルフラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら 70 deg C に昇温した。

## 【0064】

過酸化ラウロイル 2.0 重量部をシクロヘキサン 10.0 重量部に溶解した溶液を 10 分割し、その 1 をセパラブルフラスコに添加して重合を開始した。

重合開始後、5 時間目から残部の 9 を 1 時間間隔で添加し、添加終了後さらに 19 時間反応させた。

なお、粘度調製のため反応開始後、5 時間ごとに酢酸エチルを 27 重量部ずつ 5 回添加した。

反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度が 50 重量%の粘着剤溶液を得た。

## 【0063】

## (Working Example 65)

While {Synthesis of acrylic type adhesive } 2 -ethylhexyl methacrylate 301. 1 part by weight、2- ethylhexyl acrylate 34.9 parts by weight、dodecyl methacrylate 48. 3 parts by weight、1,6-hexane glycol dimethacrylate 0.038 4 parts by weight、and supplying ethylacetate 256.0 parts by weight to stirring apparatus and cooling apparatus-equipped separable flask, churning and nitrogen substitution doing temperature rise it did in 70 deg C.

## 【0064】

solution which melts lauroyl peroxide 2.0 parts by weight in cyclohexane 10.0 parts by weight was done 10 min percentages, 1 of that was added to separable flask and polymerization was started.

After polymerization initiation, from 5 th hour it added 9 of remainder at 1 hour interval, after addition ending furthermore 19 hours reacted.

Furthermore, for viscosity manufacturing after starting the reaction, ethylacetate 5times 27 parts by weight at a time was added in every 5 hours.

After reaction termination, it cooled, added ethylacetate next and solid component concentration acquired adhesive solution of 50 weight%.

## 【0065】

【テープ剤の作製】上記粘着剤溶液 126 重量部、タンニン酸(和光純薬社製)2 重量部、ビタミン E 酢酸エステル(和光純薬社製)20 重量部及びスクワラン(和光純薬社製)15 重量部をディゾルバー型高速攪拌機に供給して均一に攪拌し、混合液を得た。

得られた混合液を、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム(厚さ 38  $\mu\text{m}$ )上に塗布した後、60 deg C で 30 分間乾燥して厚さ 80  $\mu\text{m}$  の粘着剤層を形成した。

次いで厚さ 34  $\mu\text{m}$  のポリエチレンテレフタレート/エチレン-酢酸ビニル共重合体積層フィルムの、エチレン-酢酸ビニル共重合体層上に上記粘着剤層を転写してテープ剤を得た。

## 【0066】

## (実施例 66)

実施例 65 におけるテープ剤の作製において、スクワラン(和光純薬社製)15 重量部を用いたことに代えて、スクワレン(シグマ社製)15 重量部を用いたことの他は、実施例 65 と同様にしてテープ剤を得た。

## 【0067】

## (実施例 67)

実施例 65 におけるテープ剤の作製において、スクワラン(和光純薬社製)15 重量部を用いたことに代えて、スクワラン(和光純薬社製)15 重量部とスクワレン(シグマ社製)15 重量部を用いたことの他は、実施例 65 と同様にしてテープ剤を得た。

## 【0068】

## (実施例 68)

【アクリル系粘着剤の合成】実施例 65 と同様に操作して固形分濃度が 50 重量%の粘着剤溶液を得た。

## 【0069】

【テープ剤の作製】上記粘着剤溶液 126 重量部、タンニン酸(和光純薬社製)2 重量部、ビタミン E 酢酸エステル(和光純薬社製)10 重量部、スクワラン(和光純薬社製)15 重量部及びミリスチ

## 【0065】

{Production of tape agent } above-mentioned adhesive solution 126 parts by weight, tannic acid (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) 2 parts by weight, vitamin E acetic acid ester (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) 20 parts by weight and squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied )supplying 15 parts by weight to dissolver type high-speed stirrer, it agitated to uniform,acquired mixed solution.

silicon treatment is done on polyethylene terephthalate film (thickness 38 ;mu m ) which coating fabric after doing,30 min drying mixed solution which it acquires, with 60 deg C, it formed tackifier layer of thickness 80 ;mu m .

Next copying above-mentioned tackifier layer, on ethylene-vinyl acetate copolymer layer of polyethylene terephthalate/ethylene-vinyl acetate copolymer multilayer film of thickness 34 ;mu m , it acquired tape agent.

## 【0066】

## (Working Example 66 )

squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) replacing to using 15 parts by weight at time of producing the tape agent in Working Example 65, squalene (Sigma Chemical Co. make) other than thing which uses 15 parts by weight acquired tape agent to similar to Working Example 65.

## 【0067】

## (Working Example 67 )

squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) replacing to using 15 parts by weight at time of producing the tape agent in Working Example 65, squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) 15 parts by weight and squalene (Sigma Chemical Co. make) other than thing which uses 15 parts by weight acquired tape agent to similar to the Working Example 65.

## 【0068】

## (Working Example 68 )

Operating in same way as {Synthesis of acrylic type adhesive } Working Example 65, solid component concentration acquired the adhesive solution of 50 weight%.

## 【0069】

{Production of tape agent } above-mentioned adhesive solution 126 parts by weight, tannic acid (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) 2 parts by weight, vitamin E acetic acid ester (Wako Pure

ン酸イソプロピル 10 重量部としたことの他は実施例 65 と同様にしてテープ剤を得た。

【0070】

(実施例 69)

実施例 68 におけるテープ剤の作製において、スクワラン(和光純薬社製)15 重量部を用いたことに代えて、スクワレン(シグマ社製)15 重量部を用いたことの他は、実施例 68 と同様にしてテープ剤を得た。

【0071】

(実施例 70)

実施例 68 におけるテープ剤の作製において、スクワラン(和光純薬社製)15 重量部を用いたことに代えて、スクワラン(和光純薬社製)15 重量部とスクワレン(シグマ社製)15 重量部を用いたことの他は、実施例 68 と同様にしてテープ剤を得た。

【0072】

【発明の効果】

本発明 1 の皮膚疾患治療用外用剤は、上述のとおりであり、収斂剤、ビタミン E 並びにスクワラン及び/又はスクワレンが含有されているので、難治性皮膚疾患に対する治療効果が高く、しかも副腎皮質ホルモン剤を主成分とする外用剤と比較して副作用が少ない。

従って、各種皮膚疾患の治療に有用な外用剤が得られる。

特に、本発明 2 の皮膚疾患治療用外用剤は、収斂剤、ビタミン E 並びにスクワラン及び/又はスクワレンが特定の濃度範囲で含有されているので、より効果的であり、各種皮膚疾患の治療に有用な外用剤が得られる。

本発明 3 の皮膚疾患治療用外用剤は、上述のとおりであり、収斂剤、ビタミン E 並びにスクワラン及び/又はスクワレンに加えて、さらに特定の経皮吸収促進剤が含有されているので、薬効成分が皮膚に吸収され易くなり、難治性皮膚疾患に対する治療効果が高く、しかも副腎皮質ホルモン剤を主成分とする外用剤と比較して副作用

Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) 10 parts by weight、squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) other than thething which is made 15 parts by weight and isopropyl myristate 10 parts by weight tape agent was acquired withas similar to Working Example 65.

【0070】

(Working Example 69 )

squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) replacing to using 15 parts by weight at time of producing the tape agent in Working Example 68, squalene (Sigma Chemical Co. make) other than thing which uses 15 parts by weight acquired tape agent to similar to Working Example 68.

【0071】

(Working Example 70 )

squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) replacing to using 15 parts by weight at time of producing the tape agent in Working Example 68, squalane (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875 ) supplied ) 15 parts by weight and squalene (Sigma Chemical Co. make) other thanthing which uses 15 parts by weight acquired tape agent to similar to the Working Example 68.

【0072】

[Effects of the Invention]

Because as for external preparation for dermititis remedy of this invention 1, withabove-mentioned sort, astringent, vitamin E and squalane and/or squalene are contained, remedial effect for refractory dermititis is high, side effect is little furthermore by comparisonwith external preparation which designates adenocorticotropic hormone as main component.

Therefore, useful external preparation is acquired to treatment of various dermititis.

Especially, as for external preparation for dermititis remedy of this invention 2, astringent、vitamin E and squalane and/or squalene are contained with specific concentration range because, from,with effective , useful external preparation is acquired to treatment of various dermititis.

Because as for external preparation for dermititis remedy of this invention 3, withabove-mentioned sort, furthermore specific transdermal accelerator iscontained in addition to astringent、vitamin E and squalane and/or squalene, active ingredient is likelyto be absorbed in skin, remedial effect for refractory dermititis is high, the side effect is little furthermore by comparison with external preparation

用が少ない。

which designates adenocorticotropic hormone as main component.

従って、各種皮膚疾患の治療に有用な外用剤  
が得られる。

Therefore, you can obtain useful external preparation in treatment of various dermatitis.